

論文審査の結果の要旨

| | | | |
|---|-----------------------|-------|-------|
| 博士の専攻分野の名称 | 博士（ 医学 ） | 氏名 | 藤井 康智 |
| 学位授与の条件 | 学位規則第 4 条第①・2 項 該当 | | |
| 論文題目 Identification and monitoring of mutations in circulating cell-free tumor DNA in hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib (レンバチニブ 治療された肝細胞癌における循環腫瘍 DNA の変異の同定とモニタリング) | | | |
| 論文審査担当者 | | | |
| 主 査 | 教授 | 大段 秀樹 | 印 |
| 審査委員 | 教授 | 杉山 一彦 | |
| 審査委員 | 准教授 | 岡本 渉 | |
| 〔論文審査の結果の要旨〕 | | | |
| <p>経口マルチキナーゼ阻害剤であるレンバチニブ（LEN）は、肝細胞癌（HCC）において、一次治療の選択肢の一つである。最近では、一次治療としてアテゾリズマブ + ベバシズマブ併用療法、二次治療以降にラムシルマブやカボザンチニブも使用可能となり、治療選択肢が増えてきている。そのため、治療効果予測やモニタリングへの網羅的がん遺伝子プロファイリングの応用に注目が集まっている。治療効果予測への応用として、PI3K/MTOR 経路の変異とソラフェニブへの抵抗性との関連、WNT 経路の変異と免疫チェックポイント阻害剤への抵抗性との関連が報告されている。しかし、HCC において生検を繰り返すことは、適応が制限される。そこで、低侵襲的な検査として期待が高まっているのが、リキッドバイオプシーと呼ばれる循環腫瘍 DNA（ctDNA）の利用である。</p> <p>1) LEN 治療を受けた切除不能 HCC において、次世代シーケンス（NGS）を用いて ctDNA プロファイリングが可能か評価した。</p> <p>2) ctDNA による LEN 治療効果の縦断的なモニタリングの有用性を評価した。</p> <p>2018 年 4 月～2019 年 10 月に当院で LEN 治療を受けた切除不能 HCC 患者のうち、Child Pugh A、ECOG パフォーマンスステータススコア 1 以下、TNM ステージ 3 以上、初期 4 週間の Relative dose intensity 70%以上の患者 24 例を対象に、Guardant360 v2.11 (74 遺伝子を対象としたがん遺伝子パネル)による ctDNA 解析を行った。ctDNA は、治療開始時および 4 週間後の時点で評価を行い、6 週間後に画像での効果判定（mRECIST）を行った。各症例の体細胞変異遺伝子の変異アレル頻度（VAF）の平均値を VAFmean と定義した。Gene Ontology と Reactome の遺伝子セットを用いて、パネルに含まれる遺伝子を HCC で報告されている主要な異常経路（PI3K/MTOR 経路、WNT 経路、クロマチンリモデリング、細胞周期制御、テロメアメンテナンス）に分類した。統計解析は、JMP Pro 14.0.0 を用いて行い、mRECIST に基づく無増悪生存期間（PFS）と全生存期間（OS）は Kaplan-Meier</p> | | | |

法、サブグループ間の差は log-rank 検定で評価した。腫瘍サイズは、RECIST 1.1 で定義された標的病変の長径の合計に基づいて評価した。

1) ctDNA のゲノムプロファイリング

24 例中 23 例において、治療開始時の ctDNA から合計 131 個の SNV、17 個の indel、23 個の CNV が検出された。治療開始時、頻度が高かった上位 3 つの体細胞変異は、*TP53* (54%) *CTNNB1* (42%) *TERT* (42%) であった。

2) VAFmean の変化と PFS・OS との関連

LEN 治療 4 週間での VAFmean 減少群は、増加群と比較して PFS が有意に長かった ($p < 0.001$) が、OS には有意な差は認めなかった ($p = 0.99$)。

3) 治療開始時における特定の遺伝子変異の有無による LEN への反応

主要な異常経路いずれのグループにおいても、治療開始時の変異の有無で PFS に有意な差はみられなかった ($p = 0.92, 0.65, 0.09, 0.60, 0.82$)。

4) AFP と ctDNA の比較

LEN 治療 4 週間での ctDNA VAFmean の減少は、感度 1.0、特異度 0.67 で初回効果判定における PR を予測していたのに対し、AFP の減少は感度 0.93、特異度 0.1 であった。

5) 腫瘍サイズとの相関関係

治療開始時における VAFmean と腫瘍サイズには、Spearman の相関にて正の関係がみられた ($r = 0.41, p = 0.05$) が、LEN 治療 4 週間後の VAFmean と初回効果判定時の腫瘍サイズの間には相関が見られなかった ($r = 0.31, p = 0.14$)。AFP と腫瘍サイズには、LEN 治療開始時、治療開始後のいずれにおいても相関関係は認められなかった。

本研究は、切除不能 HCC において高い確率 (96%) で体細胞変異を検出でき、治療による VAFmean の低下が、PFS の延長と関連することを示した。様々な変異クローンから構成される HCC においては、検出された全ての遺伝子変異から算出する VAFmean により、腫瘍全体を包括的に評価することでき、治療への反応をより正確に反映できると考えた。特定の遺伝子変異の有無で PFS に差がなかったことは、ソラフェニブや免疫療法との使い分けを支持する結果と考えられる。治療前後での腫瘍径と VAFmean の相関の違いは、腫瘍径だけでは評価できない抗腫瘍効果を反映している可能性があり、mRECIST の臨床的有用性を裏付ける結果であった。耐性に関係する遺伝子に関しては、より長期の経時的なクローナリティの評価が必要であると考えられた。

以上の結果から、切除不能 HCC における ctDNA プロファイリングは、i) 低侵襲である、ii) VAF の経時的モニタリングが可能である、iii) 従来の腫瘍マーカーよりも付加的な情報を提供する可能性があるとし、臨床的ながんゲノミクスに適していることを明らかにした点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が藤井康智に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。